

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona NORMON 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona NORMON 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona NORMON 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona NORMON 1 mg/ml solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### *Comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de risperidona

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de risperidona

Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de risperidona

#### **Excipientes con efecto conocido:**

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona NORMON 1 mg contiene 81,7 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona NORMON 3 mg contiene 81,7 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona NORMON 6 mg contiene 81,7 mg de lactosa (como lactosa monohidrato) y 0,02 mg de laca rojo ponceau 4R (E-124)

#### *Solución oral:*

1 ml de solución oral de Risperidona NORMON contiene 1 mg de risperidona.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución oral de Risperidona NORMON contiene 1,5 mg de ácido benzoico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de 1 mg: comprimidos alargados, biconvexos, ranurados y de color blanco o casi blanco. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Comprimidos recubiertos con película de 3 mg: comprimidos alargados, biconvexos, ranurados y de color amarillo. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Comprimidos recubiertos con película de 6 mg: comprimidos alargados, biconvexos, ranurados y de color anaranjado. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Solución oral

La solución oral es transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona Normon está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

Risperidona Normon está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.

Risperidona Normon está indicado en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que no

responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás.

Risperidona Normon está indicado en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educacionales y psicosociales. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Esquizofrenia

#### *Adultos*

Risperidona Normon se puede administrar una o dos veces al día.

La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias de entre 4 mg y 6 mg. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis inicial y de mantenimiento menores.

Las dosis por encima de 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas, y pueden aumentar la incidencia de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

#### *Poblaciones pediátricas*

Risperidona no está recomendado en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.

### Episodios maníacos en trastornos bipolares.

#### *Adultos*

Risperidona debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, debe realizarse a intervalos de 24 horas como mínimo, y en incrementos de 1 mg por día. Risperidona puede administrarse en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad para cada paciente. Las dosis diarias mayores de 6 mg de risperidona no se han investigado en pacientes con episodios maníacos.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

### *Poblaciones pediátricas*

Risperidona no está recomendado en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de eficacia.

### Agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Risperidona no debe utilizarse durante más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia de tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser examinados frecuentemente y de forma regular y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

### Trastornos de la conducta

#### *Niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad*

Para pacientes de  $\geq 50$  kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de  $< 50$  kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Risperidona no está recomendado en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

### Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menos capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan elevación de la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, tanto la dosis inicial como las consecutivas deben reducirse a la mitad, y el ajuste de la dosis debe ser más lento en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Risperidona debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

### Forma de administración

Risperidona Normon es para uso por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de risperidona.

Si se suspende el tratamiento, se aconseja hacerlo de forma progresiva. En muy raras ocasiones han sido descritos tras la discontinuación brusca de altas dosis de medicamentos antipsicóticos, síntomas agudos de

retirada, incluyendo, náuseas, vómitos, sudoración, e insomnio (ver sección 4.8). También pueden reaparecer los síntomas psicóticos y se ha notificado la aparición de trastornos del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía o discinesia).

#### *Cambio desde otros antipsicóticos.*

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con risperidona. También, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar la terapia con risperidona, reemplazando a la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes de edad avanzada con demencia

##### *Mortalidad total*

En un meta-análisis de 17 ensayos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se observó un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos con respecto a los que recibieron placebo. En los ensayos controlados con placebo sobre risperidona en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0 % en los pacientes tratados con risperidona y del 3,1 % en los tratados con placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad media (intervalo) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (intervalo de 67 a 100).

##### *Uso concomitante con furosemida*

En ensayos controlados con placebo sobre risperidona en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad (7,3 %; edad media 89 años, intervalo 75-97) que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1 %; edad media 84 años, intervalo 70-96) o con furosemida sola (4,1 %; edad media 80 años, intervalo 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos del tipo de las tiacidas utilizados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En ensayos controlados con placebo realizados con pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia significativamente mayor de ACVs (aproximadamente aumentó 3 veces más), como ictus (incluida la muerte) y ataques isquémicos transitorios, en pacientes tratados con risperidona en comparación con los que recibieron placebo (media de edad: 85 años; rango: 73-97). Los datos agrupados de seis estudios controlados con placebo realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3 % (33/1009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2 % (8/712) de los que recibieron

placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 2,96 (1,34, 7,50). Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes.

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de ataque cerebral.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

Risperidona sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes, tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con Risperidona NORMON y adoptar medidas preventivas.

#### Hipotensión ortostática

Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, pueden aparecer episodios de hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis (ver sección 4.2). Si aparecen cuadros de hipotensión, debe de valorarse una reducción de la dosis.

#### Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los medicamentos que tienen propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se considerará la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica; se han dado casos con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluido risperidona.

#### Enfermedad de parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluido risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con Demencia de los cuerpos de Lewy (DLB). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con risperidona. Ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Las manifestaciones de éste aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### Hiperglucemia

En muy raras ocasiones se han notificado, durante el tratamiento con risperidona, casos de hiperglucemia o exacerbación de una diabetes preexistente. Se aconseja realizar un control clínico adecuado de los pacientes diabéticos y de los que presentan factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de pecho en humanos se puede estimular por la prolactina.

Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos.

Se debe utilizar con precaución risperidona en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

### Prolongación del QT

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de prolongación del QT tras la comercialización. Como ocurre con otros antipsicóticos, hay que tener precaución cuando se receta risperidona a pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o trastornos de los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), porque puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos arritmógenos, y en el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

### Convulsiones

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir potencialmente el umbral convulsivo.

### Priapismo

El tratamiento con risperidona puede dar lugar a priapismo, por sus efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete Risperidona NORMON a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### Niños y adolescentes

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se debe analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas.

El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

Durante el tratamiento con risperidona debería también realizarse una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Para recomendaciones específicas de la posología en niños y adolescentes, ver sección 4.2.

#### Advertencias sobre excipientes

##### *Comprimidos recubiertos con película:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

##### *Risperidona NORMON 6 mg*

Puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca rojo Ponceau 4R (E 124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

##### *Solución oral:*

Este medicamento contiene 1,5 mg de ácido benzoico en cada ml.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como ocurre con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se recete risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida), antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (es decir, quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

##### *Potencial de risperidona para afectar a otros medicamentos*

Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si esta combinación es profundamente necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, se debe prescribir la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y tratamientos antihipertensivos.

Risperidona no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del litio, valproato, digoxina o topiramato.

#### *Potencial de otros medicamentos para afectar a risperidona*

Se ha demostrado que la carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej. con rifampicina, fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P. Cuando se inicia o se suspende la administración de carbamazepina u otros inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P (Gp-P), el médico deberá volver a evaluar la posología de Risperidona Normon.

Fluoxetina y paroxetina, inhibidores de la CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero no tanto la fracción antipsicótica activa. Es de esperar que otros inhibidores de la CYP 2D6, como quinidina, puede afectar a las concentraciones plasmáticas de risperidona de forma similar. Cuando se inicia o se suspende la administración de fluoxetina o paroxetina, el médico deberá volver a evaluar la posología de risperidona.

El verapamilo, un inhibidor de la CYP 3A4 y Gp-P, aumenta la concentración plasmática de risperidona.

Galantamina y donezepilo no muestran un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona ni a la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y la ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de la risperidona, pero sólo ligeramente la de la fracción antipsicótica activa. La eritromicina, que inhibe la CYP 3A4, no modifica la farmacocinética de risperidona ni la de fracción antipsicótica activa.

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y risperidona en niños y adolescentes no alteró la farmacocinética ni la eficacia de risperidona.

Ver la sección 4.4 en relación al aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que reciben a la vez furosemida.

Se desaconseja el uso concomitante de risperidona oral y paliperidona porque ésta es el metabolito activo de risperidona, y su combinación puede sumar la exposición a las respectivas fracciones antipsicóticas.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido risperidona) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Como consecuencia los recién nacidos deben monitorizarse con cuidado. Risperidona no fue teratogena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Por tanto, risperidona no debe utilizarse durante el



embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

### *Lactancia*

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Risperidona actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas (RAs) notificadas con más frecuencia (incidencia  $\geq 10$  %) son: Parkinsonismo, cefalea e insomnio.

A continuación se citan todas las RAs notificadas en ensayos clínicos y después de la comercialización. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### **Reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema y frecuencia**

---

#### **Exploraciones complementarias**

<i>Frecuentes</i>	Aumento de prolactina en sangre <sup>a</sup> , Aumento de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del QT del electrocardiograma, Anomalías del electrocardiograma, Aumento de la glucosa en sangre, Aumento de las transaminasas, Disminución del recuento de leucocitos, Aumento de la temperatura corporal, Aumento del recuento de eosinófilos, Disminución de hemoglobina, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
<i>Raras</i>	Disminución de la temperatura corporal

#### **Trastornos cardiacos**

<i>Frecuentes</i>	Taquicardia
<i>Poco frecuentes</i>	Bloqueo auriculoventricular, Bloqueo de rama, Fibrilación auricular, Bradicardia sinusal, Palpitaciones

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

<i>Poco frecuentes</i>	Anemia, Trombocitopenia
<i>Raras</i>	Granulocitopenia
<i>Frecuencia desconocida</i>	Agranulocitosis

#### **Trastornos del sistema nervioso**

<i>Muy frecuentes</i>	Parkinsonismo <sup>b</sup> , Cefalea
<i>Frecuentes</i>	Acatisia <sup>b</sup> , Mareo, Temblor <sup>b</sup> , Distonía <sup>b</sup> , Somnolencia, Sedación, Letargia, Discinesia <sup>b</sup>
<i>Poco frecuentes</i>	Ausencia de respuesta a estímulos, Pérdida de conciencia, Síncope, Reducción del nivel de conciencia, Accidente cerebrovascular, Ataque isquémico transitorio, Disartria, Alteración de la atención, Hipersomnía, Mareo postural,

Trastorno del equilibrio, Discinesia tardía, Trastorno del habla, Anomalía de la coordinación, Hipoestesia

*Raras* Síndrome neuroléptico maligno, Coma diabético, Trastorno cerebrovascular, Isquemia cerebral, Trastorno del movimiento

#### **Trastornos oculares**

*Frecuentes* Visión borrosa

*Poco frecuentes* Conjuntivitis, Hiperemia ocular, Secreción ocular, Hinchazón ocular, Sequedad ocular, Aumento del lagrimeo, Fotofobia

*Raras* Disminución de la agudeza visual, Movimiento ocular, Glaucoma

#### **Trastornos del oído y del laberinto**

*Poco frecuentes* Dolor de oídos, Acúfenos

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Frecuentes* Disfonía, Epistaxis, Tos, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo

*Poco frecuentes* Sibilancias, Neumonía por aspiración, Congestión pulmonar, Trastorno respiratorio, Estertores, Congestión del tracto respiratorio, Disfonía

*Raras* Síndrome de apnea del sueño, Hiperventilación

#### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes* Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal, Dispepsia, Sequedad de boca, Malestar de estómago

*Poco frecuentes* Disfagia, Gastritis, Incontinencia fecal, Fecaloma

*Raras* Obstrucción intestinal, Pancreatitis, Hinchazón labial, Queilitis

#### **Trastornos renales y urinarios**

*Frecuentes* Enuresis

*Poco frecuentes* Disuria, Incontinencia urinaria, Polaquiuria

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes* Erupción, Eritema

*Poco frecuentes* Angioedema, Lesión cutánea, Trastorno cutáneo, Prurito, Acné, Decoloración de la piel, Alopecia, Dermatitis seborreica, Hiperqueratosis, Sequedad de la piel

*Raras* Caspa

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Frecuentes* Artralgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades

*Poco frecuentes* Debilidad muscular, Mialgia, Dolor de cuello, Hinchazón de las articulaciones, Anomalía postural, Rigidez de las articulaciones, Dolor torácico musculoesquelético

*Raras* Rabdomiólisis

#### **Trastornos endocrinos**

*Raras* Secreción inadecuada de hormona antidiurética

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Frecuentes* Aumento del apetito, Disminución del apetito

*Poco frecuentes* Anorexia, Polidipsia

*Muy raras* Cetoacidosis diabética

*Frecuencia* Intoxicación por agua

*Desconocida*

#### **Infecciones e infestaciones**

*Frecuentes* Neumonía, Gripe, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario

*Poco frecuentes* Sinusitis, Infección vírica, Infección del oído, Amigdalitis, Celulitis, Otitis media, Infección ocular, Infección localizada, Dermatitis por ácaros, Infección respiratoria, Cistitis, Onicomicosis

*Raras* Otitis media crónica

#### **Trastornos vasculares**

*Poco frecuentes* Hipotensión, Hipotensión ortostática, Rubefacción

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Frecuentes* Pirexia, Fatiga, Edema periférico, Astenia, Dolor torácico

*Poco frecuentes* Edema facial, Trastorno de la marcha, Sensación de anomalías, Inactividad, Enfermedad pseudogripal, Sed, Malestar torácico, Escalofríos  
*Raras* Edema generalizado, Hipotermia, Síndrome de abstinencia a medicamentos, Frialdad en las extremidades

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Poco frecuentes* Hipersensibilidad  
*Raras* Hipersensibilidad al fármaco  
*Frecuencia desconocida* Reacción anafiláctica

#### **Trastornos hepato biliares**

*Raras* Ictericia

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes* Amenorrea, Disfunción sexual, Disfunción eréctil, Trastorno de la eyaculación, Galactorrea, Ginecomastia, Trastorno de la menstruación, Secreción vaginal  
*Frecuencia desconocida* Priapismo

#### **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

*Frecuencia desconocida* Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Muy frecuentes* Insomnio  
*Frecuentes* Ansiedad, Agitación, Trastorno del sueño  
*Poco frecuentes* Estado de confusión, Manía, Diminución de la libido, Apatía, Nerviosismo  
*Raras* Anorgasmia, Embotamiento afectivo

---

<sup>a</sup>La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea y galactorrea.

<sup>b</sup>Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: Parkinsonismo (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babear, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nuczal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecejo), acatisia (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblor, discinesia (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía.

La distonía incluye distonía, espasmos musculares, hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, convulsiones oculogiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo en la lengua y trismo. El temblor incluye temblor y temblor en reposo de la enfermedad de Parkinson. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos-Frecuencia desconocida.

A continuación se recoge una lista de RAs adicionales asociadas a risperidona que han sido identificadas como tales en ensayos clínicos de investigación de la formulación de risperidona inyectable de larga duración, pero que no aparecieron como RAs en los ensayos clínicos con risperidona oral. En esta tabla no constan las RAs específicamente asociadas a la formulación o a la vía de administración de risperidona inyectable de larga duración.

---

Otras reacciones adversas notificadas con risperidona inyectable de larga duración pero no con risperidona oral, clasificadas por órganos del sistema

#### **Exploraciones complementarias**

Disminución del peso, Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas

#### **Trastornos cardíacos**

Bradycardia

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Neutropenia

**Trastornos del sistema nervioso**

Parestesias, Convulsiones

**Trastornos oculares**

Blefaroespasma

**Trastornos del oído y del laberinto**

Vértigo

**Trastornos gastrointestinales**

Dolor de muelas, Espasmo de la lengua

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Eccema

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos**

Dolor de nalgas

**Infecciones e infestaciones**

Infección del tracto respiratorio inferior, Infección, Gastroenteritis, Absceso subcutáneo

**Lesión e intoxicación**

Caída

**Trastornos vasculares**

Hipertensión

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Dolor

**Trastornos psiquiátricos**

Depresión

---

*Efectos de clase*

Como ocurre con otros antipsicóticos, se han notificado casos muy raros de prolongación del QT en la experiencia post-comercialización de risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT son arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, paro cardíaco y Torsade de Pointes.

*Aumento de peso*

Se agruparon estudios controlados con placebo y de 6 a 8 semanas de duración para comparar las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y con placebo que experimentaron un aumento del peso corporal  $\geq 7\%$ , y se observó que la incidencia del aumento de peso fue superior en el grupo de tratamiento con risperidona (18 %) que en el grupo tratado con placebo (9 %), y que la diferencia fue estadísticamente significativa. Se agruparon estudios controlados con placebo y de 3 semanas de duración en los que participaron pacientes adultos con manía aguda; la incidencia de aumento de peso  $\geq 7\%$  al final del estudio fue equivalente en los grupos de risperidona (2,5 %) y de placebo (2,4 %), y fue ligeramente superior en el grupo de control con producto activo (3,5 %).

En estudios de larga duración realizados en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y de comportamiento perturbador, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales de 5 a 12 años de edad es de 3 a 5 kg por año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando 3 a 5 kg por año, pero los chicos ganan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación se describen las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor incidencia en pacientes de edad avanzada con demencia o en niños que en poblaciones de adultos:

*Pacientes de edad avanzada con demencia*

En ensayos clínicos con pacientes de edad avanzada con demencia se notificaron las RAs de ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular con frecuencias de 1,4 % y el 1,5 %, respectivamente. También se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia  $\geq 5$  % en pacientes de edad avanzada con demencia, con una frecuencia cuando menos doble que la observada en otras poblaciones de adultos: infección urinaria, edema periférico, letargia y tos.

#### *Poblaciones pediátricas*

Se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia  $\geq 5$  % en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

En general, los signos y síntomas notificados han sido los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Se trata de somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En casos de sobredosis, se ha notificado prolongación del QT y convulsiones. Se ha notificado Torsade de Pointes asociada a la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

En caso de sobredosis aguda, se tendrá en cuenta la posibilidad de que están implicados varios fármacos.

#### *Tratamiento*

Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se considerará la posibilidad de realizar un lavado gástrico (tras la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y de administrar carbón activado y un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de 1 hora. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay ningún antídoto específico para risperidona. Por tanto, se aplicarán las medidas de apoyo adecuadas. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, deberá administrarse un medicamento anticolinérgico. Se mantendrán una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX08

#### *Mecanismo de acción*

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos y D<sub>2</sub> dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H<sub>1</sub>-histaminérgicos y  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub> lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolepticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

#### *Efectos farmacodinámicos*

## *Esquizofrenia*

La eficacia de risperidona en el tratamiento de corta duración de la esquizofrenia fue establecida en cuatro estudios de 4 a 8 semanas de duración, en los que fueron reclutados más de 2.500 pacientes que cumplieran los criterios del DSM-IV sobre la esquizofrenia. En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en el que se aumentó la dosis de risperidona hasta 10 mg/día, administrados dos veces al día, risperidona fue superior al placebo en la puntuación total de la escala de puntuación psiquiátrica abreviada (BRPS). En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas de duración sobre cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg/día, administrados dos veces al día) los cuatro grupos de risperidona fueron superiores al placebo en la puntuación total de la escala para los síndromes positivo y negativo (PANSS). En un estudio de 8 semanas de duración en el que se compararon cinco dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día, administrados dos veces al día), los grupos de 4, 8 y 16 mg/día de risperidona fueron superiores al del grupo de dosis de 1 mg de risperidona en la puntuación total de la PANSS. En un estudio controlado con placebo de 4 semanas de duración en el que se compararon dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día, administrados una vez al día), los dos grupos de risperidona fueron superiores al de placebo en varias mediciones de la PANSS, incluida la PANSS total y una medición de la respuesta (reducción >20 % en la puntuación total de la PANSS). En un ensayo de larga duración, pacientes ambulatorios adultos que en su mayoría cumplieran los criterios del DSM-IV sobre esquizofrenia y que habían permanecido clínicamente estables durante 4 semanas como mínimo con un tratamiento con un antipsicótico fueron aleatorizados al tratamiento con risperidona 2 a 8 mg/día o con haloperidol durante 1 a 2 años de observación de las recaídas. El tiempo hasta la recaída fue significativamente superior en los pacientes tratados con risperidona que en los tratados con haloperidol.

## *Episodios maníacos en trastorno bipolar*

La eficacia de la monoterapia con risperidona en el tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I fue demostrada en tres estudios con monoterapia, doble ciego y controlados con placebo, en los que participaron aproximadamente 820 pacientes que padecían trastorno bipolar I, según los criterios del DSM-IV. En los tres estudios se demostró que risperidona 1 a 6 mg/día (dosis inicial de 3 mg en dos de los estudios y de 2 mg en el otro) fue significativamente superior al placebo en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de puntuación en la escala de puntuación de la Manía de Young (YMRS) total desde el momento basal hasta la semana 3. En general los resultados de valoración de la eficacia secundarios coincidieron con el resultado principal. El porcentaje de pacientes que presentaron una disminución de la puntuación YMRS total  $\geq$  50 % desde el momento basal hasta la semana 3 fue significativamente superior con risperidona que con placebo. En uno de los tres estudios hubo un grupo de tratamiento con haloperidol y una fase de mantenimiento en régimen doble ciego de 9 semanas de duración. La eficacia se mantuvo durante el período de tratamiento de mantenimiento de 9 semanas de duración. La variación de la YMRS total con respecto al momento basal mejoró continuamente y fue equivalente con risperidona y haloperidol en la semana 12.

La eficacia de la adición de risperidona a los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la manía aguda fue demostrada en uno de dos estudios doble ciego de tres semanas de duración en los que participaron aproximadamente 300 pacientes que cumplieran los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar I. En un estudio de tres semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio o al valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de la puntuación YMRS total desde el momento inicial hasta la semana 3. En un segundo estudio de tres semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio, al valproato o a la carbamazepina no fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto a la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación del fracaso de este estudio fue la inducción del aclaramiento de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, que se tradujo en concentraciones subterapéuticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando se prescindió del grupo de carbamazepina en un análisis post-hoc, la combinación de risperidona con litio o con valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en la reducción de la puntuación total YMRS.

### *Agresión persistente en pacientes con demencia*

La eficacia de risperidona en el tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Demencia (BPSD), que incluye trastornos conductuales como agresividad, agitación, psicosis, actividad, y trastornos afectivos, fue demostrada en tres estudios doble ciego y controlados con placebo en los que participaron 1.150 pacientes de edad avanzada con demencia de moderada a severa. En un estudio se utilizaron dosis fijas de risperidona de 0,5, 1 y 2 mg/día. En dos estudios con dosis flexibles de risperidona se incluyeron grupos de dosis de risperidona en los intervalos de 0,5 a 4 mg/día y de 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. Risperidona demostró una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente importante en el tratamiento de la agresión y menos uniformemente en el de la agitación y la psicosis en pacientes de edad avanzada con demencia (medida por la escala de puntuación de los trastornos del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer [BEHAVE-AD] y por el inventario de la agitación de Cohen-Mansfield [CMAI]). El efecto terapéutico de risperidona fue independiente de la puntuación del Mini-examen del Estado Mental (MMSE) (y por lo tanto, de la intensidad de la demencia); de las propiedades sedantes de risperidona; de la presencia o ausencia de psicosis; y del tipo de demencia, de Alzheimer, vascular o mixta. (ver también la sección 4.4)

### *Trastornos de conducta*

La eficacia de risperidona en el tratamiento de corta duración del comportamiento perturbador (TCP) fue demostrada en dos estudios doble ciego y controlados con placebo en los que participaron aproximadamente 240 pacientes de 5 a 12 años de edad diagnosticados de trastornos de comportamiento perturbador TCP con arreglo al DSM-IV y con función intelectual en el límite o retraso mental/trastorno del aprendizaje leve o moderado. En los dos estudios, risperidona 0,02 a 0,06 mg/kg/día fue significativamente superior a placebo en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación en la subescala de problemas de conducta del formulario de puntuación de la conducta en niños de Nisonger (M-CBRF) en la semana 6.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La solución oral de risperidona es bioequivalente a los comprimidos recubiertos con película de risperidona.

### *Absorción*

Risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70 % (CV=25 %). La biodisponibilidad oral relativa de la risperidona de un comprimido es del 94 % (CV=10 %) en comparación con la solución. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, risperidona puede administrarse con o sin comidas. En la mayoría de los pacientes el estado estacionario de risperidona se alcanza en un día. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza tras 4 a 5 días de administración.

### *Distribución*

Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma, risperidona se une a la albúmina y a las  $\alpha_1$ -glucoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 90 % y de la 9-hidroxi-risperidona del 77 %.

### *Biotransformación y eliminación*

La CYP 2D6 metaboliza la risperidona a 9-hidroxi-risperidona, que tiene actividad farmacológica similar a la de risperidona. Risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. La CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6 convierten risperidona en 9-hidroxi-risperidona rápidamente, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP 2D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de

risperidona y mayores de 9-hidróxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidróxi-risperidona (es decir, la fracción antipsicótica activa), tras la administración de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos de la CYP 2D6.

Otra vía metabólica de risperidona es la N-desalquilación. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que risperidona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 y CYP 3A5. Tras una semana de administración el 70 % de la dosis se excreta con la orina y el 14 % con las heces. En orina, risperidona más 9-hidróxi-risperidona representan el 35 % al 45 % de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración por vía oral a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una semivida de 3 horas aproximadamente. La semivida de eliminación de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

#### *Linealidad*

Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis en el intervalo posológico terapéutico.

#### *Pacientes de edad avanzada, insuficiencia hepática y renal*

Un estudio a dosis única mostró de media un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en un 43%, un aumento de la semivida en un 38% y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 30 % en pacientes de edad avanzada. En pacientes con insuficiencia renal se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 60% de media. Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % aproximadamente.

#### *Poblaciones pediátricas*

La farmacocinética de risperidona, de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es similar en niños y en adultos.

#### *Sexo, raza y consumo de tabaco*

En un análisis de farmacocinética poblacional se puso de manifiesto que aparentemente el sexo, la raza o el consumo de tabaco no tienen efecto sobre la farmacocinética de risperidona ni de la fracción antipsicótica activa.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en la que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dosis dependiente aparecieron en el tracto genital y glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de los niveles de prolactina en el suero, como resultado de la actividad de risperidona de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Además, los estudios de cultivo tisular, sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por prolactina. La risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas. Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las



glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. Los modelos animales muestran, in vivo e in vitro, que dosis altas de risperidona pueden provocar prolongación del intervalo QT, el cuál ha sido asociado con un aumento teórico del riesgo de torsade de pointes en pacientes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Risperidona Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Laurilsulfato sódico

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Talco

Macrogol 6000

Risperidona Normon 3 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Laurilsulfato sódico

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Talco

Macrogol 6000

Laca amarillo de quinoleína (E-104)

Risperidona Normon 6 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Laurilsulfato sódico

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Talco

Macrogol 6000

Laca amarillo de quinoleína (E-104)

Laca rojo ponceau 4R (E-124)

Risperidona Normon Solución oral:

Ácido láctico (para ajuste de pH)  
Ácido benzoico (E-210)  
Agua purificada

## 6.2. Incompatibilidades

Risperidona Normon comprimidos recubiertos con película: ninguna conocida.

Risperidona Normon solución oral: es incompatible con el té.

En estudios de compatibilidad realizados con refrescos de cola se ha detectado una disminución insignificante en el contenido de risperidona, por lo que la mezcla con este tipo de refrescos puede considerarse aceptable.

## 6.3. Periodo de validez

Risperidona Normon 1 mg, 3 mg y 6 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años

Risperidona Normon 1 mg/ml solución oral: 3 años. Una vez abierto el envase: 3 meses.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Risperidona Normon comprimidos recubiertos con película: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Risperidona Normon solución oral: No requiere condiciones especiales de conservación. No congelar. Conservar en el embalaje original.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los *comprimidos recubiertos con película* se acondicionan en blisters de PVC/Aluminio.

Risperidona Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 20, 60 ó 500 (envase clínico) comprimidos.

Risperidona Normon 3 mg comprimidos recubiertos con película: se presenta en envases de 20, 60 ó 500 (envase clínico) comprimidos.

Risperidona Normon 6 mg comprimidos recubiertos con película: se presenta en envases de 30, 60 ó 500 (envase clínico) comprimidos.

La *solución oral* se envasa en un frasco de polietileno topacio con cápsula y obturador gotero.

Risperidona Normon 1 mg/ml solución oral se suministra en frascos de 30 ml y 100 ml con una jeringuilla dosificadora graduada de 5 ml.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La solución viene con una jeringuilla dosificadora. Debe utilizarla para medir la cantidad exacta de medicación que necesita. La cantidad más pequeña que esta jeringuilla puede dosificar es de 0,25 ml y la máxima de 5 ml (cada ml contiene 1 mg de risperidona).

*Instrucciones para utilizar la jeringuilla dosificadora:*

1. Abra el frasco e introduzca la jeringuilla en el frasco. Sujete por el anillo inferior y tire del anillo superior hasta la marca correspondiente al número de ml que debe tomar.
2. Extraiga la jeringuilla dosificadora del frasco sujetándola por el anillo inferior. Vacíe el contenido de la jeringuilla dosificadora en cualquier bebida no alcohólica, excepto té, empujando el anillo superior hacia abajo.
3. Cierre el frasco y aclare la jeringuilla con agua.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Risperidona NORMON 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67315

Risperidona NORMON 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67316

Risperidona NORMON 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67317

Risperidona NORMON 1 mg/ml solución oral EFG, nº de registro: 69076

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de autorización:

Risperidona NORMON 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Diciembre 2005

Risperidona NORMON 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Diciembre 2005

Risperidona NORMON 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Diciembre 2005

Risperidona NORMON 1 mg/ml solución oral EFG: Julio 2007

Fecha de la última renovación de la autorización:

Risperidona NORMON 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Septiembre 2010

Risperidona NORMON 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Septiembre 2010

Risperidona NORMON 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Septiembre 2010

Risperidona NORMON 1 mg/ml solución oral EFG: Abril 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2012